



Tiesmeier, J; Gärtner, A; Homm, S; Holtz, L; Henzler, D; Jakob, T;

Bachmann-Mennenga, B; Pfeiffer, H; Milting, H.

Genetisch bedingte Herzerkrankungen bei außerklinischen Reanimationen junger Menschen (MAP-OWL-Studie)

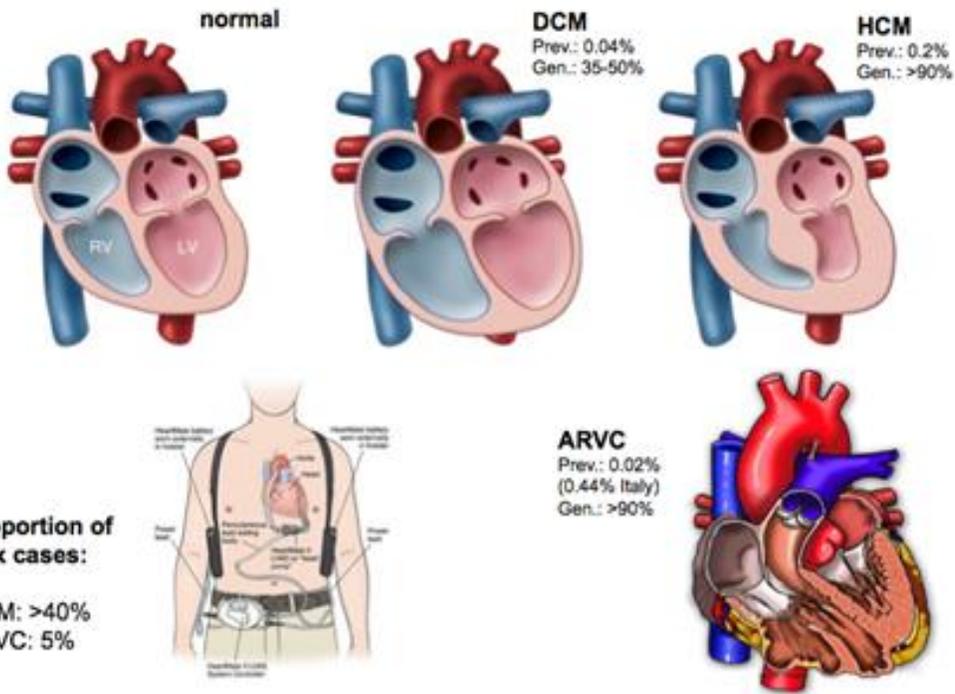
der Rettungsdienst kann eine entscheidende Funktion zur Aufklärung leisten

AK Notfallmedizin der DGAI - 17. WATN

31.01. - 01.02.2021, Kiel

Dominierende Ursachen für den plötzlichen Herztod < 50 Jahre

Primäre Kardiomyopathien



Kardiale Ionenkanalerkrankungen

Long-QT-Syndrom
Short-QT-Syndrom
Brugada-Syndrom
Katecholaminerge polymorphe
ventrikuläre Kardiomyopathie

Myokarditis
Gefäßanomalien

Screening auf vererbare Erkrankungen

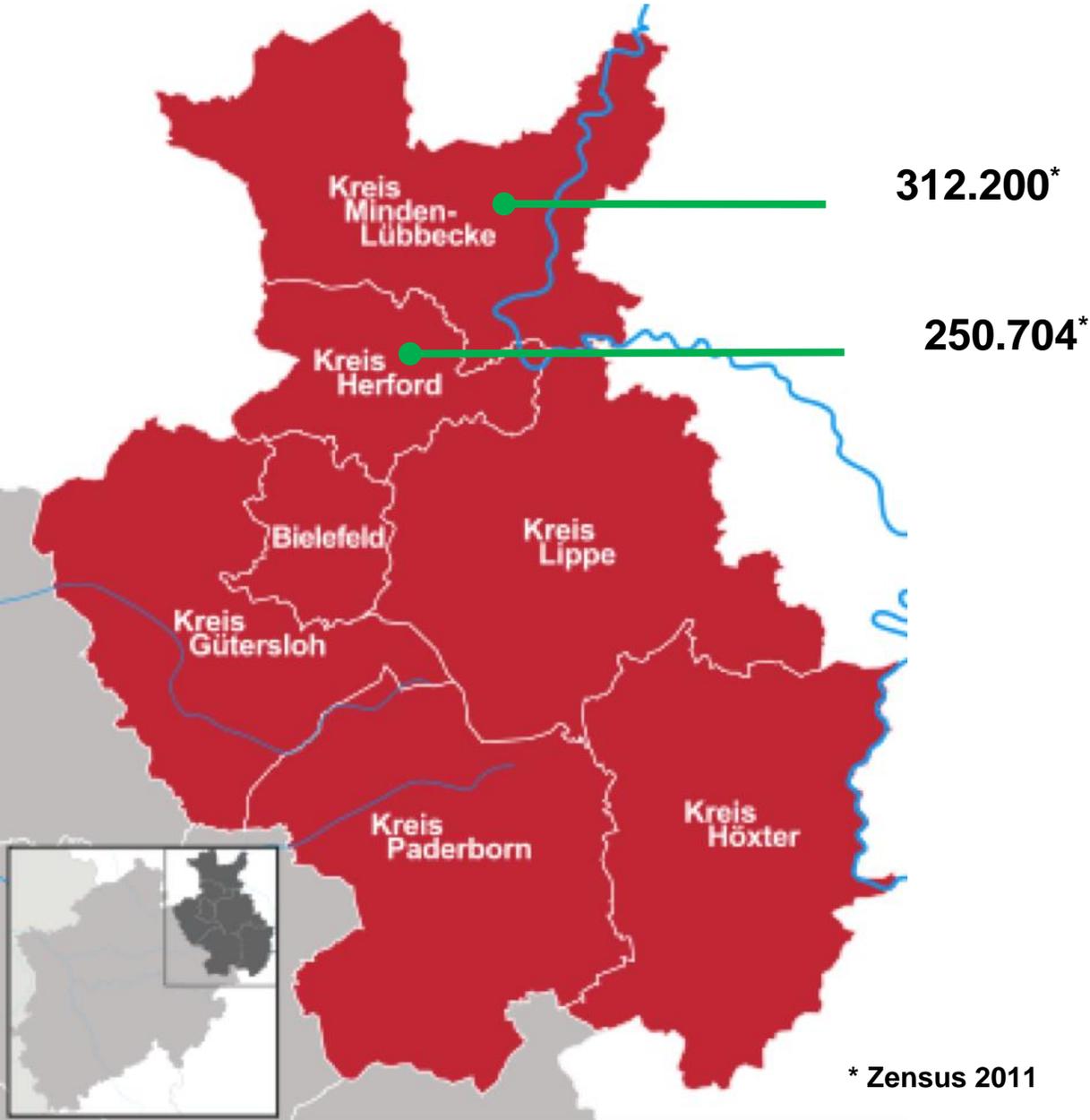
Viele Opfer eines plötzlichen Herztods oder Kreislaufstillstands anderer Ursache haben unerkannte strukturelle Herzerkrankungen. Am häufigsten wird eine koronare Herzkrankheit diagnostiziert, aber auch primäre Herzrhythmus-

397. Rantke MF, Winkel BG, Andersen EW et al (2013) Risk of cardiovascular disease in family members of young sudden cardiac death victims. *Eur Heart J* 34:503–511
398. Skinner JR (2013) Investigation following resuscitated cardiac arrest. *Arch Dis Child* 98:66–71
399. Skinner JR (2012) Investigating sudden unexpected death in the young: a chance to prevent further deaths. *Resuscitation* 83:1185–1186
400. Behr ER, Dalageorgou C, Christansen M et al (2008) Sudden arrhythmic death syndrome: familial evaluation identifies inheritable heart disease in the majority of families. *Eur Heart J* 29:1670–1680

störungen, eine Kardiomyopathie oder eine familiäre Hypercholesterinämie mit vorzeitiger ischämischer Herzerkrankung sind ursächlich verantwortlich. Insofern ist ein Screening auf vererbare Erkrankungen oder Erkrankungen mit genetischer Disposition von entscheidender Bedeutung für die Primärprävention im Verwandtenkreis der Patienten, wie es z. B. mit einer präventiven antiarrhythmischen Behandlung und medizinischen Vorsorgeuntersuchungen möglich ist [397–399]. Dieses Screening soll mittels einer gründlichen klinischen Anamnese und Untersuchung sowie der elektrophysiologischen und bildgebenden Untersuchung des Herzens durchgeführt werden. In ausgewählten Fällen sollen nach genetischen Mutationen, welche mit vererbten Herzerkrankungen assoziiert sind, gesucht werden [400].

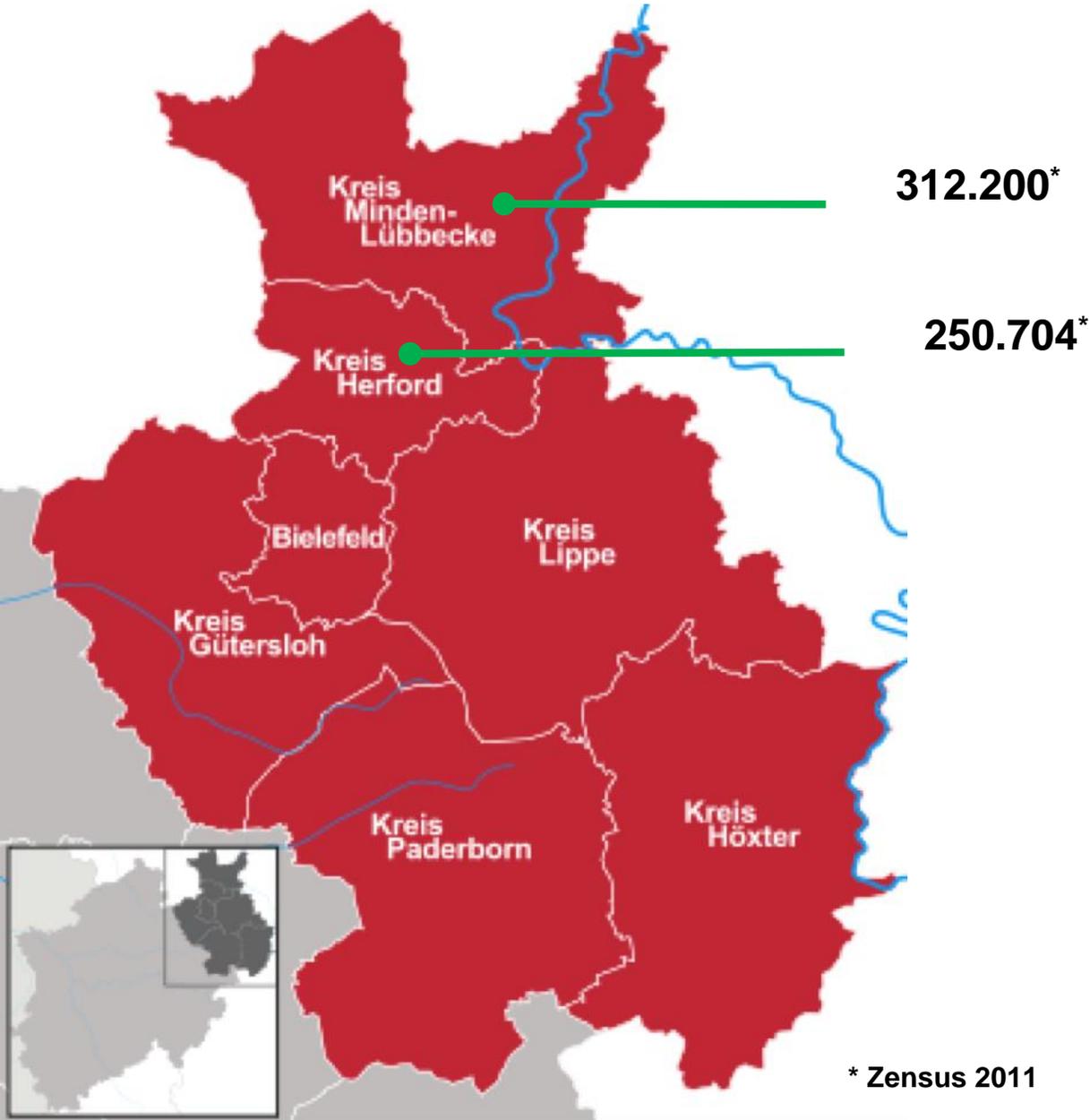
Genetische Ursachen eines plötzlichen Herztodes (SCD) bleiben in der klinischen Praxis oft unerkannt.

MAP-OWL - Molekulargenetische Abklärung des plötzlichen (Herz)todes unter 50 Jahren in Ostwestfalen-Lippe



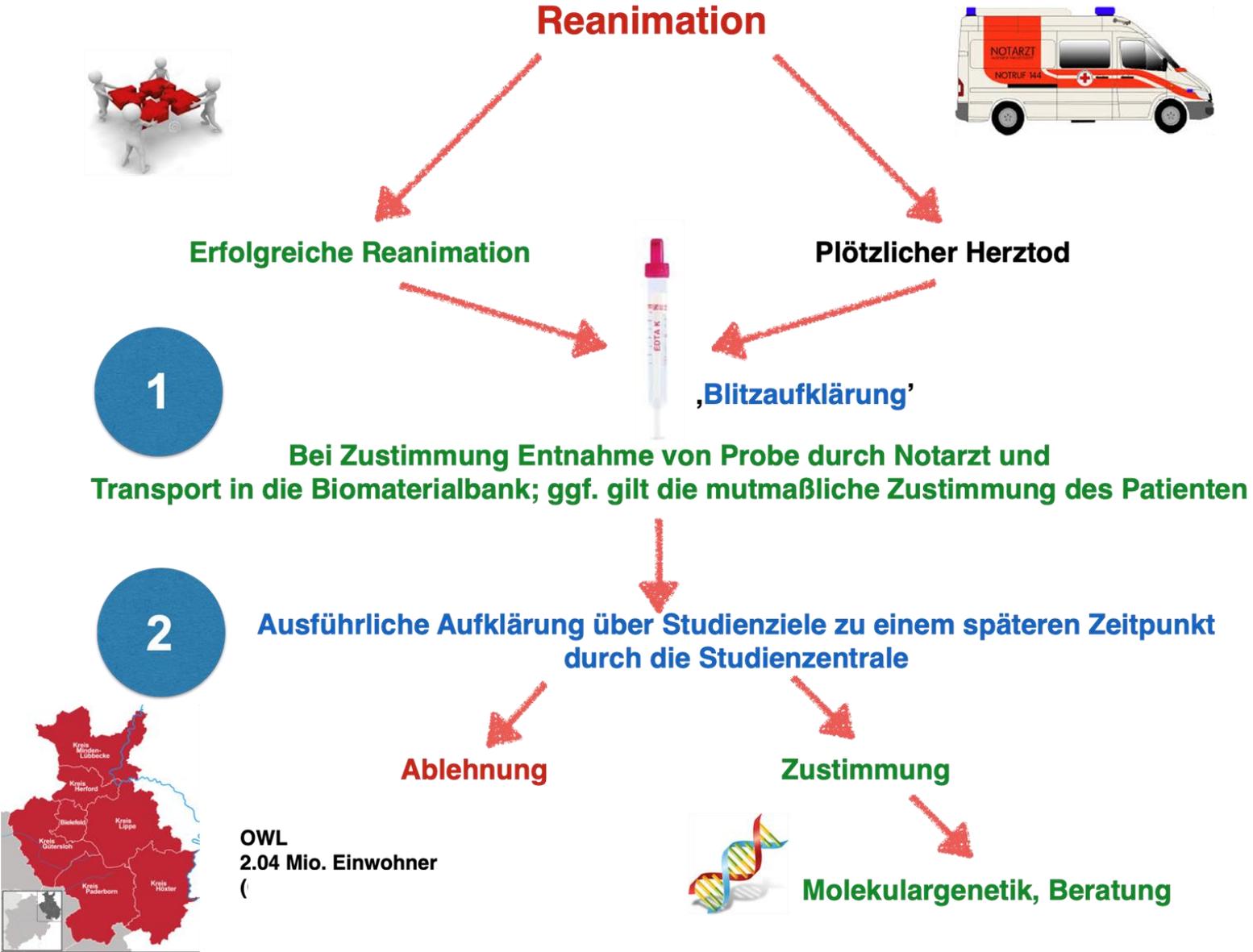
- Prospektive Erfassung aller außerklinischen Reanimationen in der Modellregion
- Sicherung von Biomaterial (Blut)
- Screening auf eine mögliche genetische Ursache des SCD und Beratungsangebote
- Klinische Nachverfolgung, (Obduktion)

MAP-OWL - Molekulargenetische Abklärung des plötzlichen (Herz)todes unter 50 Jahren in Ostwestfalen-Lippe

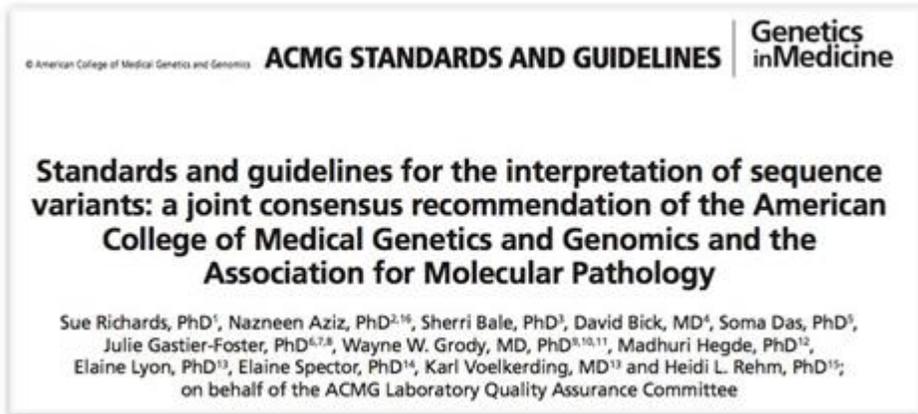


Ausschlusskriterien (Auswahl)

- Alter <1, > 50 Jahre
- Trauma / Suizid / Intoxikationen
- Fortgeschrittene chronische Grunderkrankung
- Keine Einwilligung
- STEMI /Myokarditis



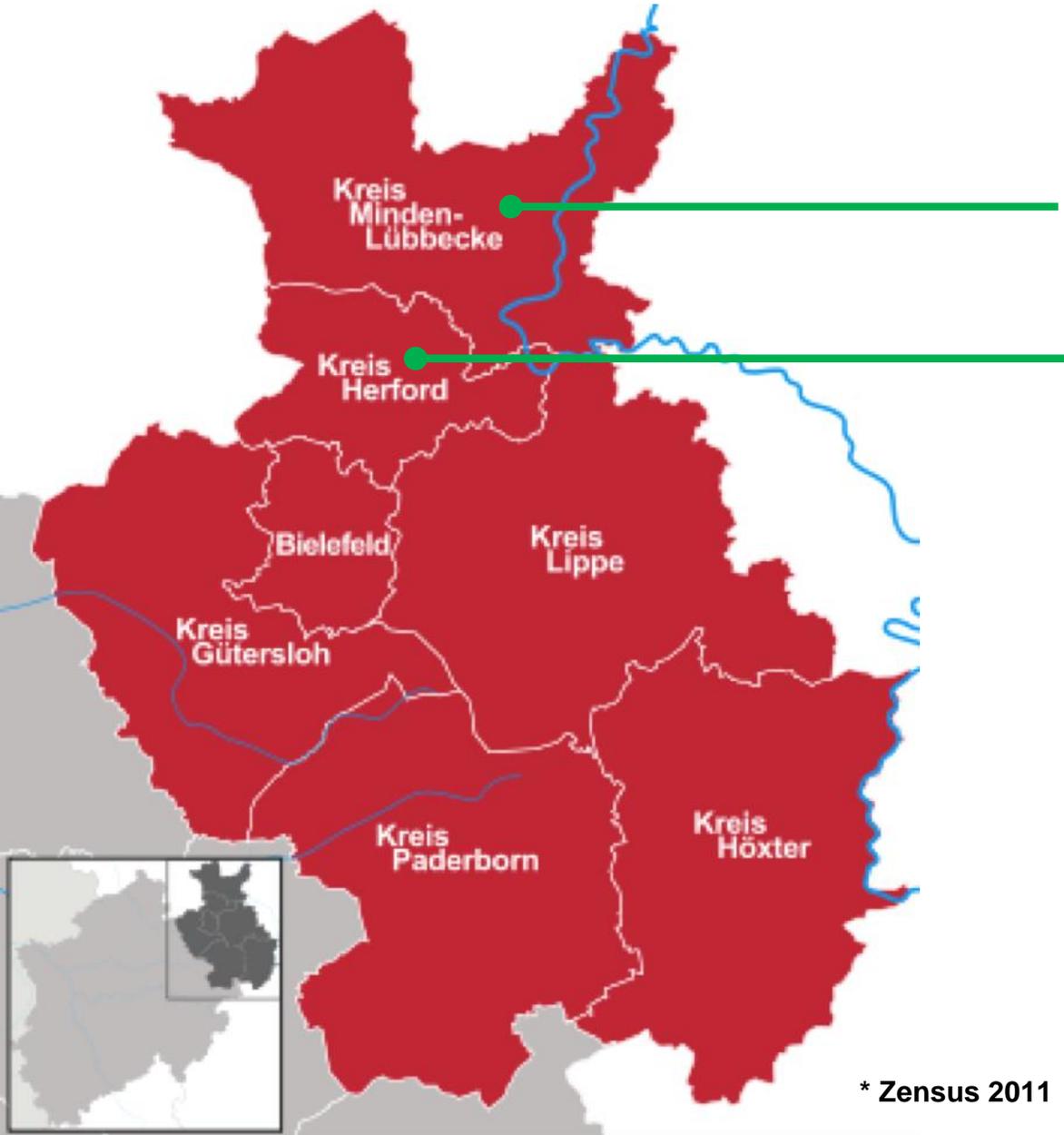
Molekulargenetische Untersuchung mittels 174- Gen-Next-Generation-Sequenzier-Panel (Illumina)



- **(5) pathogen**
- **(4) wahrscheinlich pathogen**
- **(3) unsichere Bedeutung**
- **(2) wahrscheinlich gutartig**
- **(1) gutartig**

- Pathogenetische Untersuchung mittels Hochdurchsatz-Sequenzierung
- Genetische Evidenzklassifikation wurde gemäß Leitlinie des American College of Medical Genetics
- Hohe Integrität der DNA erforderlich
- Entnahme einer Blutprobe vor Ort sichert die hohe Qualität (Autopsie-Biomaterial nicht geeignet)

MAP - OWL (11/2017 - 2019) - Inzidenz der außerklinischen CPR



312.200*

250.704*

Inzidenz aller CPR 11/2017-2019

($\Sigma = 562.904^*$ Ew.)

68 CPR/100.000 Ew. x Jahr

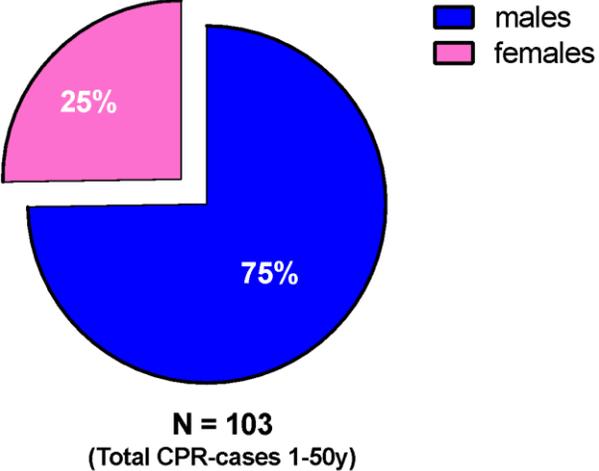
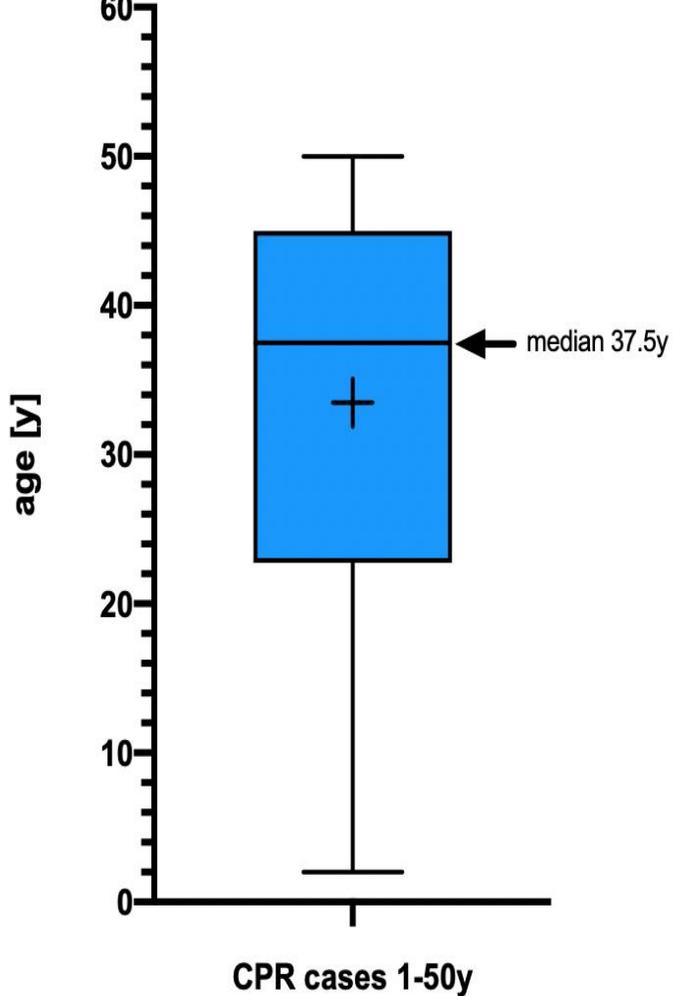
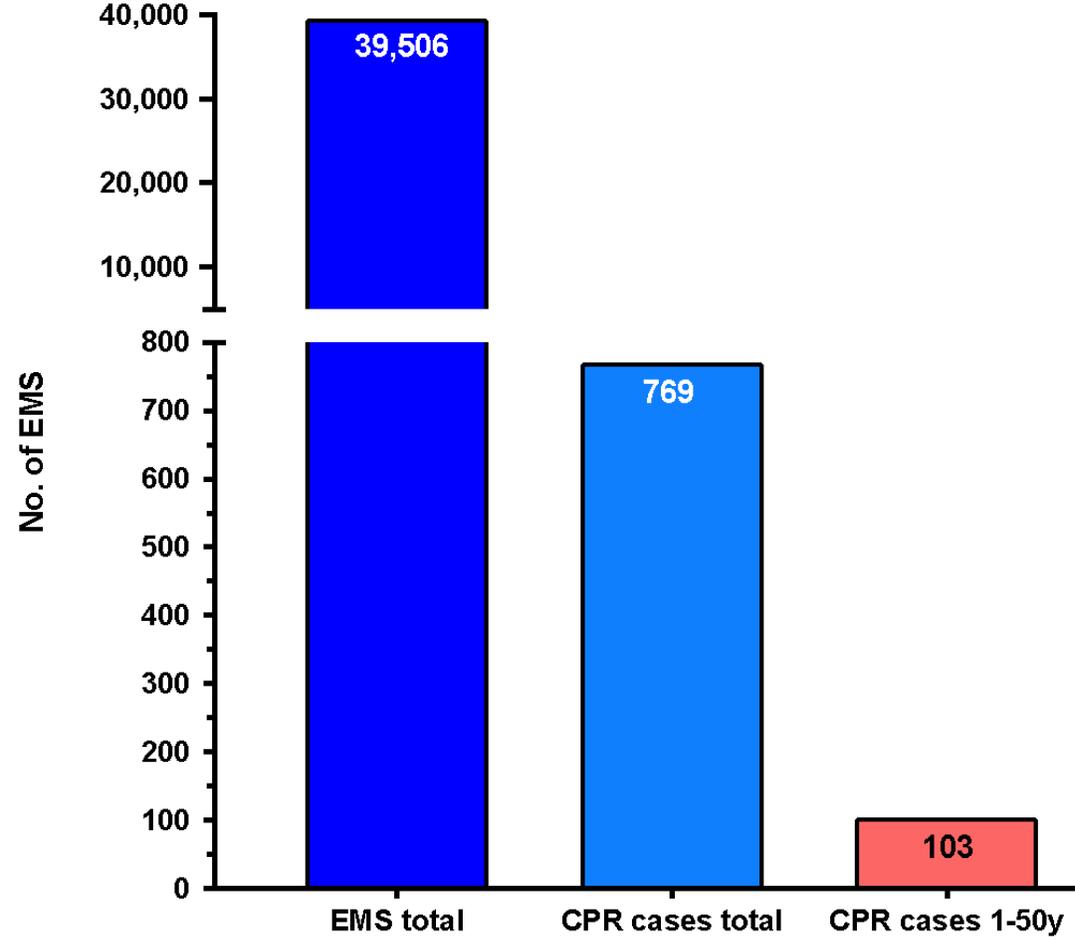
Inzidenz der CPR 11/2017-2019 1-

50J. ($\Sigma = 562.904^*$ Ew.)

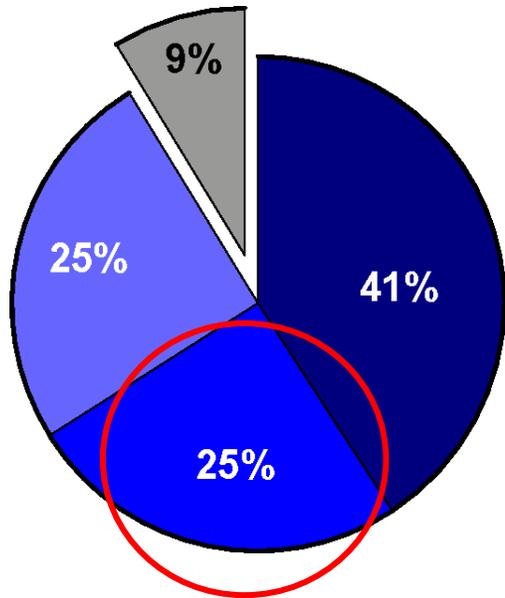
9,15 CPR 1-50J./100.000 Ew. x Jahr

* Zensus 2011

MAP-OWL - CPR bis zum 50. Lebensjahr

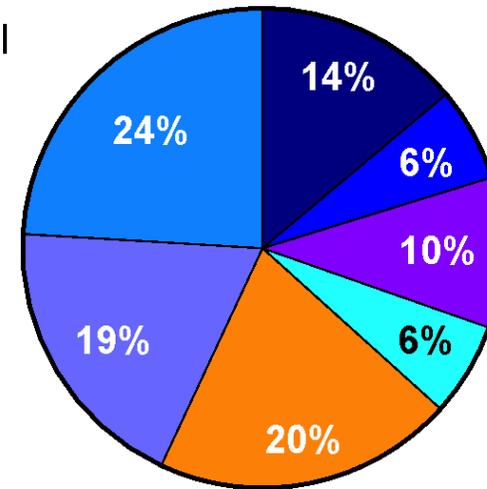


MAP-OWL - Gesamtüberleben und Ausschlusskriterien nach CPR bis zum 50. Lebensjahr



N = 103
(Total CPR cases 1-50y)

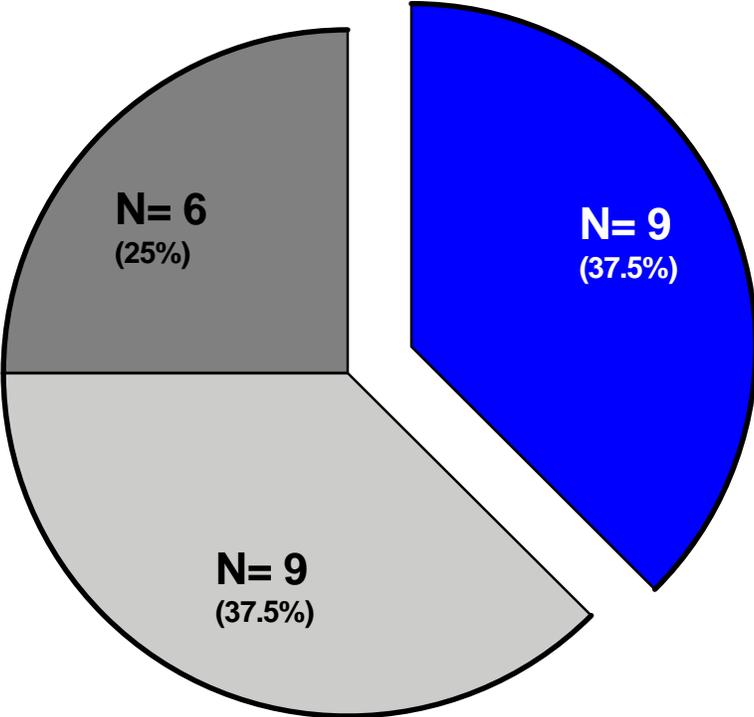
- Died on scene
- Died in hospital
- Discharged from hospital
- Lost to follow up



Total=79

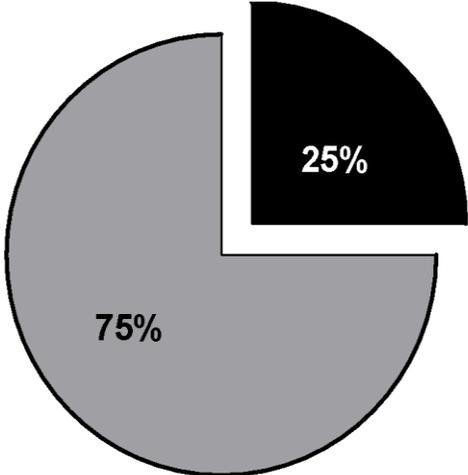
- Trauma
- Suicide
- Intoxication
- Chronic disease, palliative care
- Primary cardiac failure
- Asphyxia
- Lost to follow up/Rejected consent

MAP-OWL - Eingeschlossene Patienten



Total=24

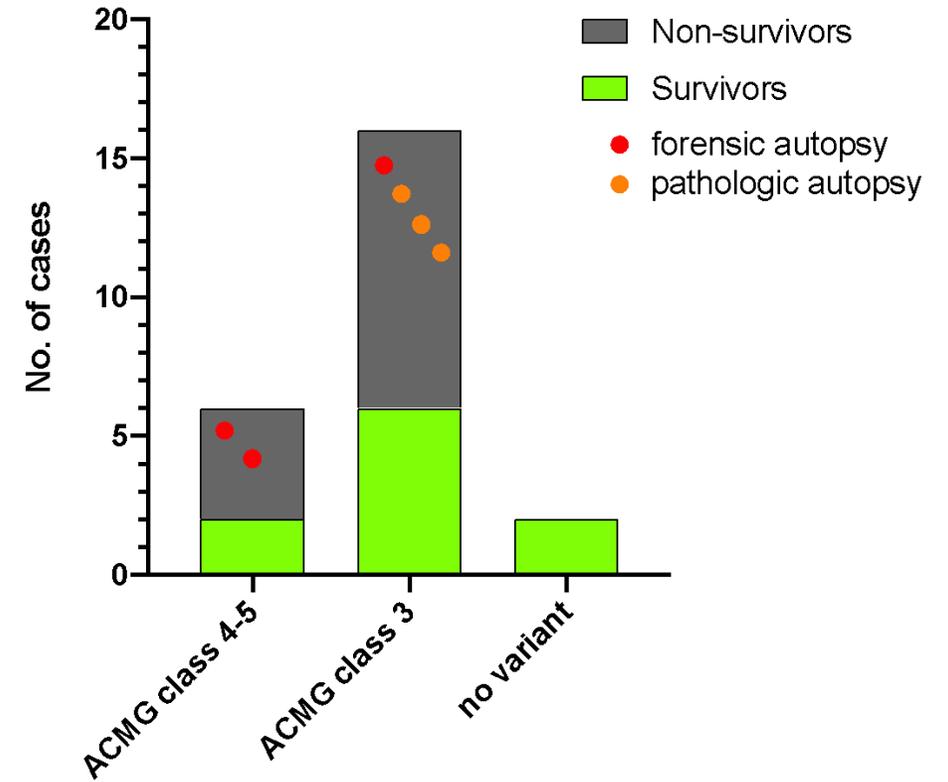
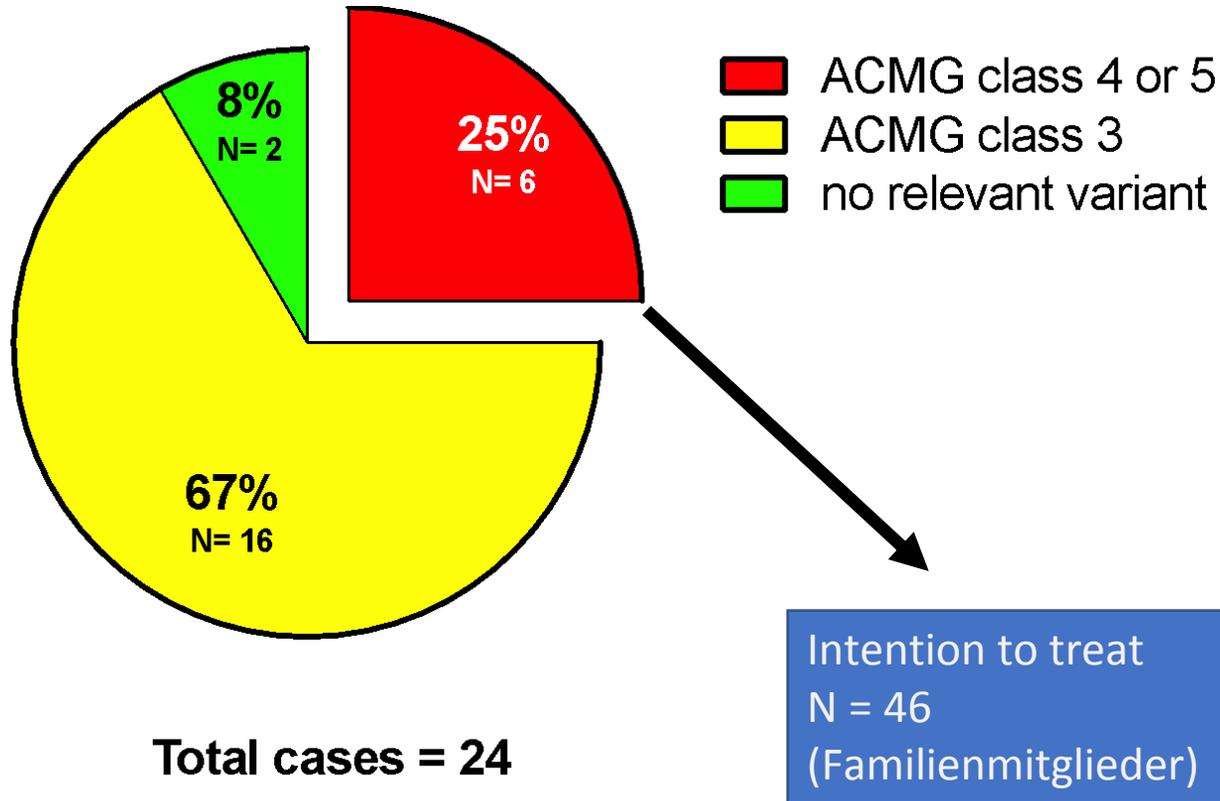
- Discharged from hospital
- Died on scene
- Died in hospital



- Autopsied
- Not autopsied

Total cases = 24

MAP-OWL - Genetische Klassifikation gem. ACMG-Kriterien

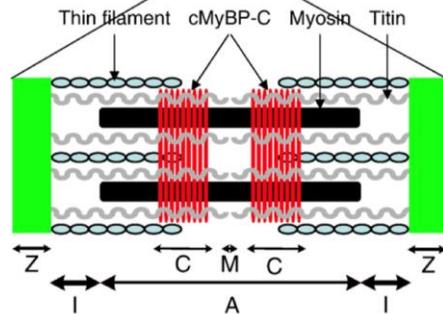
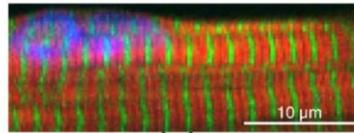
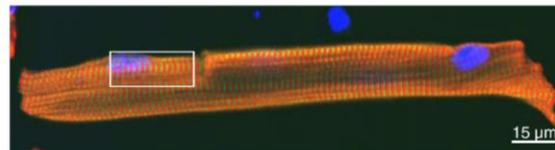
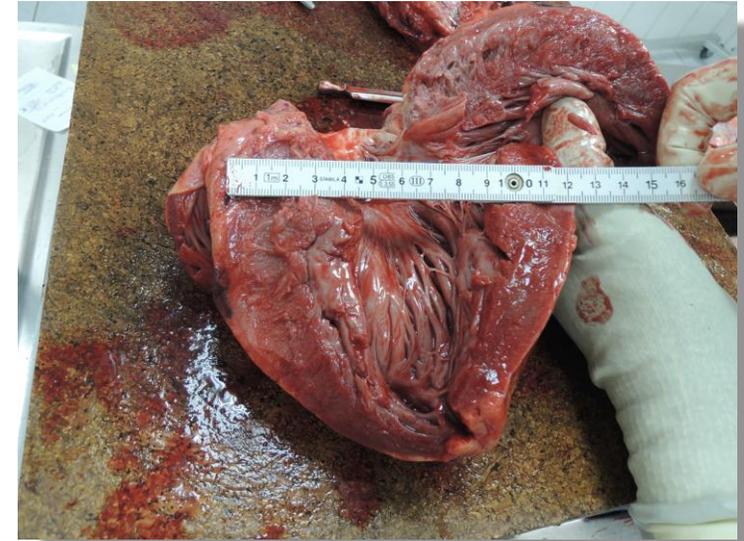
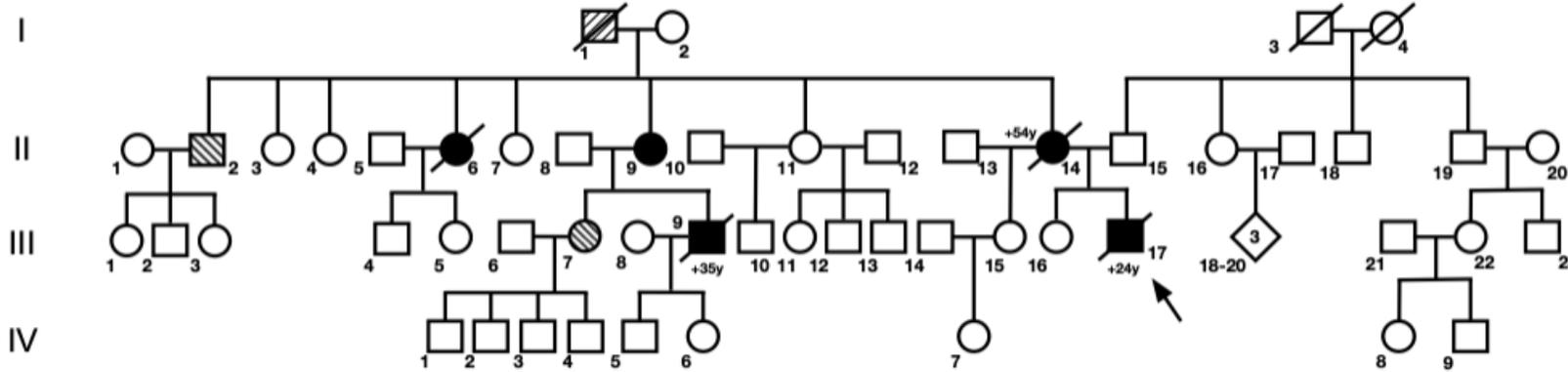


4 von 6 Patienten mit einer ACMG Klassifikation 4 oder 5 verstarben vor Ort

Pat No.	ACMG-classification	ACMG-criteria	Affected genes	Reg. No.	Variant
1	5	PVS1, P54 supporting, PM2 supporting	<i>MYBPC3</i>	NM_000256.3:c.3288delG	NP_000247.2:p.Glu1096AspfsTer93
		3 PM1, PM2 supporting, PP3	<i>MYBPC3</i>	NM_000256.3:c.1766G>A	NP_000247.2:p.Arg589His
		3 PM2 supporting, PP3	<i>MYH6</i>	NM_002471.3:c.3464C>T	NP_002462.2:p.Ala1155Val
4	5 (if recessive)	PVS1, PM2 (supporting), P54 (moderate)	<i>LAMA2</i>	NM_000426.3:c.2049_2050delAG	NP_000417.2:p.Arg683SerfsTer21
		3 PM2 (supporting), BP1	<i>TTN-AS1, TTN</i>	NM_001267550.1:c.78892G>A	NP_001254479.1:p.Gly26298Arg
	4	PVS1, PM2 (supporting)	<i>FLNC</i>	NM_001458.5:c.2495_2498delAGTA	NP_001449.3: p.Lys832ThrfsTer45
5	5 (with Noonan syndrome)	P53, P54 moderate, PM2 (supporting), PMS, PP2, PP3	<i>PTPN11</i>	NM_002834.3:c.922A>G	NP_002825.3:p.Asn308Asp
		3 PM2 (supporting)	<i>MYOZ2</i>	NM_016599.4:c.479C>T	NP_057683.1:p.Pro160Leu
		3 PM2 (supporting), BP4	<i>LDLRAP1</i>	NM_015627.2:c.622G>A	NP_056442.2:p.Ala208Thr
7		3 PM2 (supporting), BP1	<i>TTN-AS1, TTN</i>	NM_001267550.1:c.107723T>C	NP_001254479.1:p.Ile35908Thr
		3 PM2 (supporting), BP1	<i>TTN-AS1, TTN</i>	NM_001267550.1:c.101529G>C	NP_001254479.1:p.Lys33843Asn
		3 PM2 (supporting)	<i>VCL</i>	NM_014000.2:c.2824C>T	NP_054706.1:p.Pro942Ser
		3 PM2 (supporting), P54 moderate, PP5, BP4	<i>MYBPC3</i>	NM_000256.3:c.442G>A	NP_000247.2:p.Gly148Arg
	5	PVS1, P52, P53, PM2 (supporting), PP3	<i>FHL1</i>	NM_001159702.2:c.267C>A	NP_001153174.1:p.Cys89Ter
		3 PM2 (supporting), BP1	<i>TTN-AS1, TTN</i>	NM_001267550.1:c.102121G>A	NP_001254479.1:p.Glu34041Lys
		3 PM2 (supporting)	<i>CACNA1C</i>	NM_199460.2:c.202G>A	NP_955630.2:p.Ala68Thr
23	5	PVS1, P53, PP1 (strong), P54 moderate, PM2 (supporting)	<i>MYBPC3</i>	NM_000256.3:c.2373dupG	NP_000247.2:p.Trp792ValfsTer41
26		3 PM2 (supporting), PP3	<i>JUP</i>	NM_002230.2:c.959G>A	NP_002221.1:p.Arg320His
	4	P53 (supporting), P54 supporting, PM2 (supporting), PMS, PP3	<i>KCNQ1</i>	NM_000218.2:c.776G>A	NP_000209.2:p.Arg259His
		3 PM2 (supporting), BP1	<i>TTN-AS1, TTN</i>	NM_001267550.2:c.67808C>T	NP_001254479.2:p.Ala22603Va

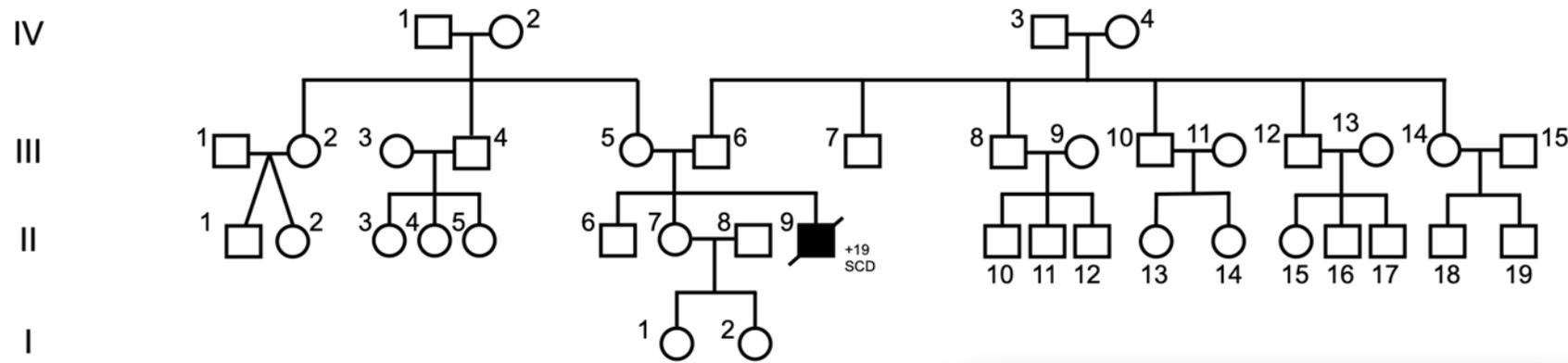
Familienstammbaum eines 24-Jährigen mit plötzlichem Herztod

Alte Gründermutation *MYBPC3* p.W792V fs X41, die sich in ca. 25% niederländischer HCM-Patienten findet

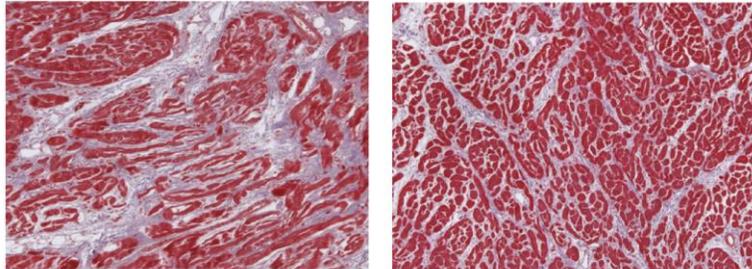


Dr. Anna Kostareva
St. Petersburg, Russia

Plötzlicher Herztod eines 19-jährigen ohne familiäre Erkrankung (HCM)



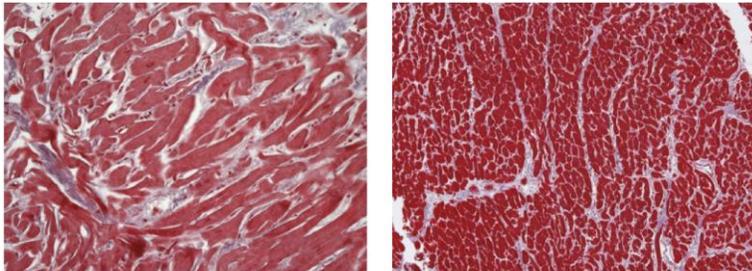
RV



x100

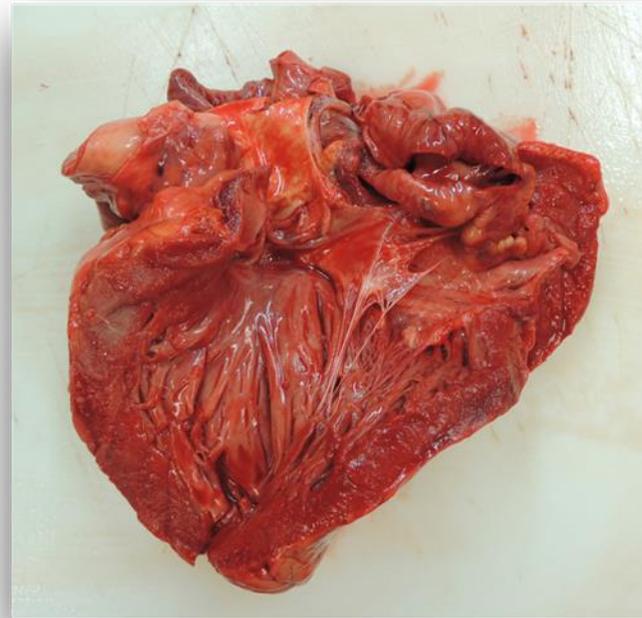
x100

LV



x200

x100



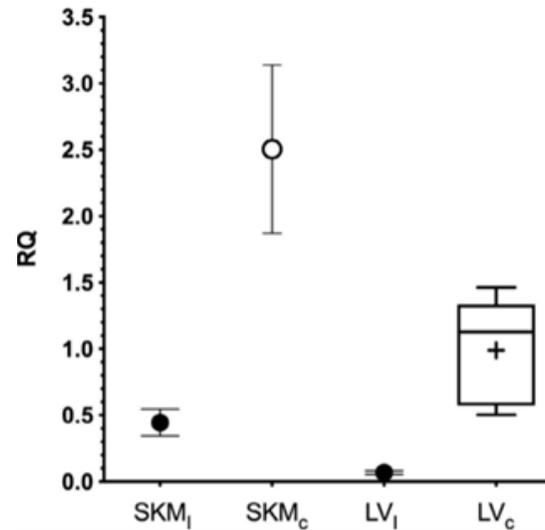
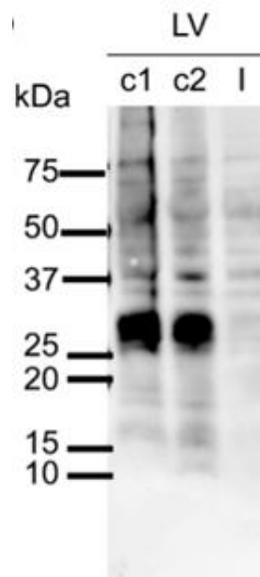
Interstitielle Fibrose

638g LV-20 mm (Wand)

FHL1 p.C89X ist X-chromosomal de novo nachweisbar und erklärt die fehlende Familien-Anamnese

TABLE 1 Results of panel genotyping and ACMG classification in the index patient and first-degree relatives

gene	reference sequence	OMIM accession number	variant	ACMG-evidence class	III-9 (Index)	II-5 (Mother)	II-6 (Father)	III-7 (Sister)	III-6 (Brother)
<i>FHL1</i>	NM_001159702.2	300163	p.Cys89Ter (c.267C>A)	5	+/0	WT	WT	WT	WT
<i>MYBPC3</i>	NM_000256.3	600958	p.Gly148Arg (c.442G>A), rs397516050	4	±	±	WT	WT	±



Funktionsverlust des Muskelprotein FHL1 beim Indexpatienten

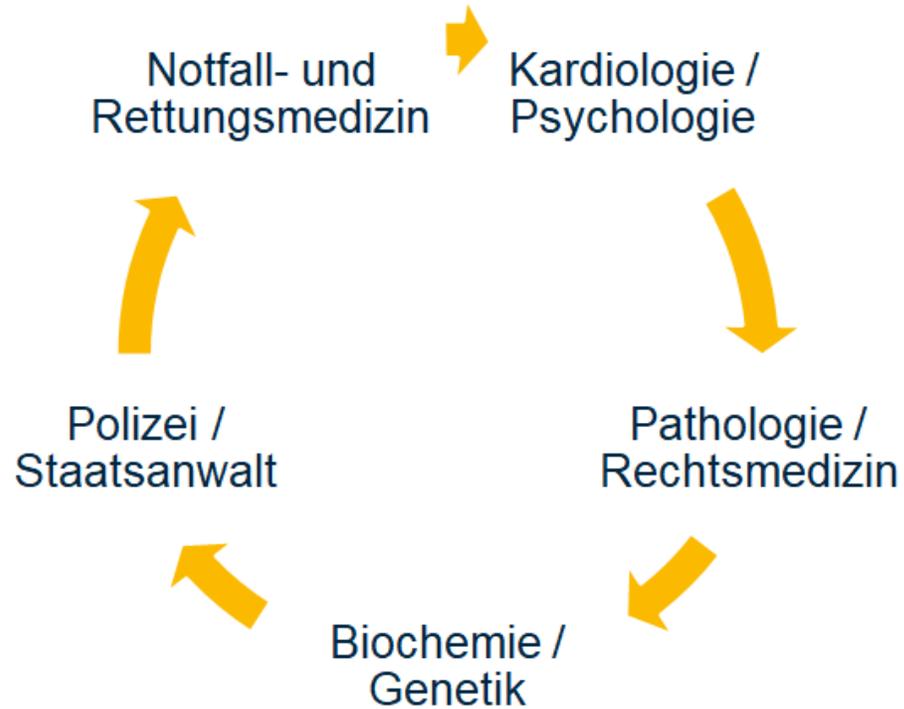
Immunoblotting Anti-FHL1-AK

Quantitative RT-PCR der FHL1 mRNA-Expression

Schlussfolgerungen

- Ein interdisziplinäres Protokoll mit Sicherung einer Blutprobe durch den Rettungsdienst vor Ort erhöht die Aufklärungsquote des genetisch bedingten plötzlichen Herztodes nach CPR junger Menschen.
- Nach Berücksichtigung unserer Ausschlusskriterien sollte die Blutentnahme besonders dann erfolgen, wenn kein Transport des Patienten mehr erfolgt.
- Hierdurch wurde eine humangenetische Beratung Betroffener und/oder ihrer Familien primär- und sekundärprophylaktisch in meisten Fällen ermöglicht.
- In der Studie konnte nur ein kleinerer Teil der Betroffenen über eine Obduktion identifiziert werden.
- Künftige ERC-Leitlinien sollten die Sicherung einer Blutprobe von CPR-Patienten <50J. unabhängig von der Familienanamnese für ein späteres molekulargenetisches Screening empfehlen.

Danke an die Partner der MAP-OWL-Studie



Unser besonderer Dank geht an die betroffenen Familien...